



"Un comprimido compuesto por tres fármacos permitiría tratar el síndrome del ovario poliquístico"

El grupo de investigación de **Lourdes Ibáñez** está liderando un estudio de ámbito europeo, *Spiomet4health*, para desarrollar un comprimido para tratar el síndrome del ovario poliquístico (SOP). Este trastorno, que afecta a un 5-10% de las mujeres en edad reproductiva y que puede favorecer el desarrollo de diabetes tipo 2, ahora solo se aborda mitigando los síntomas con anticonceptivos administrados a partir de edades tan tempranas como los 13 años.

Por **MANEL TORREJÓN**



El síndrome del ovario poliquístico (SOP), para el que todavía no hay un tratamiento farmacológico específico, afecta a una de cada 10 mujeres.

Así es. De hecho, se trata del trastorno endocrino metabólico más común entre las mujeres en edad reproductiva. La prevalencia es del 5-10% en este segmento de edad. El SOP, que con frecuencia se acompaña de niveles altos de andrógenos [hormonas sexuales masculinas] y que, entre otros problemas, provoca irregularidades menstruales, afecta a muchas mujeres desde edades muy jóvenes.

La prevalencia es muy alta, pero no hay ningún tratamiento disponible.

No existe ningún medicamento autorizado para su tratamiento, de manera que la forma

de abordar esta afección suele ser la administración de anticonceptivos a edades tan tempranas como los 13 años. El gran inconveniente de este planteamiento es que acomete los síntomas, y no la raíz del problema. El SOP es un trastorno serio porque puede causar infertilidad y porque puede generar resistencia a la insulina, lo que a su vez aumenta el riesgo de diabetes. En las mujeres con SOP, el exceso de andrógenos interfiere en la ovulación. Si no ovula, la mujer no puede quedar embarazada.

¿Qué importancia tiene el SOP como causa de infertilidad?

Es tan importante, que el mayor porcentaje de casos de infertilidad se deben a este trastorno.



El objetivo que se ha marcado su grupo de investigación es ir a la raíz de la enfermedad con una combinación de fármacos diseñada de forma específica para tratarlo. ¿Nos puede hablar sobre *Spiomet4health*, la investigación de alcance europeo que están coordinando desde el hospital Sant Joan de Déu?

Ahora estamos en la Fase II, todavía lejos de los ensayos clínicos finales [fase III] previos al lanzamiento de cualquier fármaco. Con vistas a esa etapa tan crítica, en que el medicamento debe ser validado por las autoridades de evaluación y supervisión, tenemos a favor un plan -el Pediatric Investigation Plan- consensado con la Agencia Europea del Medicamento.

¿Es una prioridad el SOP para la Unión Europea?

La investigación es estratégica y cuenta con la financiación de la Comisión Europea. El SOP es un trastorno al que se le presta cada vez más atención porque afecta a la salud, calidad de vida y bienestar emocionales de muchas mujeres en todo el mundo. Un fármaco para tratar de raíz esta enfermedad permitiría devolver la fertilidad a la paciente, así como prevenir la diabetes tipo 2 -sobre todo al reducir el riesgo de obesidad-, problemas cardiovasculares, y depresión y ansiedad.

¿Depresión y ansiedad?

Las mujeres con SOP tienen más ingresos hospitalarios que la media de la población; suelen tener vello -en zonas características de los hombres, como labio superior o pecho- y acné, y pueden enfrentarse a la infertilidad.

Queda claro que la investigación para desarrollar un fármaco es crucial para un porcentaje considerable de la población femenina en edad reproductiva. Ahora su grupo lidera y coordina una investigación internacional, pero ya hace mucho tiempo que estudian el SOP. Hace más de dos décadas que estudiamos este trastorno. Nuestro grupo de investigación en Sant Joan de Déu había realizado estudios piloto, con un número menor de pacientes. La investigación actual, en cambio, es de gran escala, con la participación de siete hospitales de seis países: además de España -con dos hospitales, Sant Joan de Déu y el Hospital Trueta, de Girona-, Austria, Dinamarca, Italia, Noruega y Turquía.

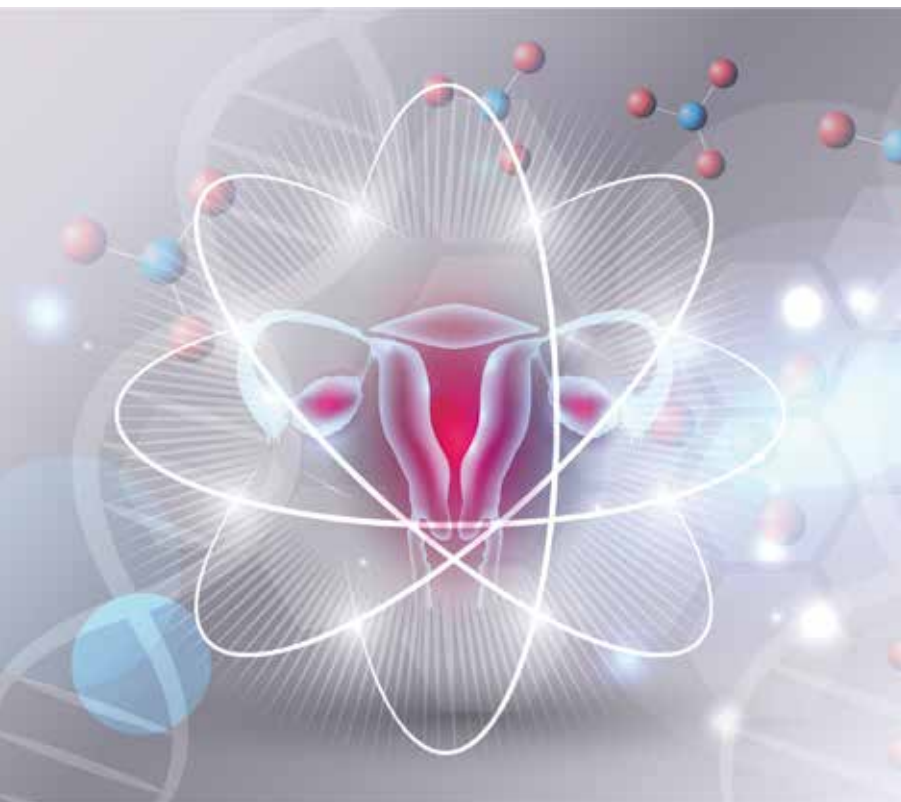
¿En qué consiste el fármaco en el que están trabajando?

El tratamiento combina, en un solo comprimido, tres medicamentos cuya efectividad está totalmente contrastada. Dos de ellos son antidiabéticos de uso frecuente: metformina y pioglitazona (también efectivo contra el hígado graso). El tercer medicamento, la espironolactona, es eficaz contra el exceso de vello corporal, y activa el tejido adiposo marrón del que las pacientes con SOP tienen escasez, lo que puede favorecer el aumento de peso.

Ahora este trastorno aún se trata 'fuera de ficha técnica', y por tanto, sin autorización, con anticonceptivos orales. De cara al futuro, ustedes trabajan en un comprimido que cortaría el problema de raíz. ¿Qué han aprendido para cambiar la forma de abordar este problema de salud?

Hasta hace unos años, creíamos que este trastorno comenzaba después de la regla. Con los anticonceptivos, se podían solucionar los problemas del vello, del aumento de testosterona y de una regla irregular. Pero este tratamiento no incidía sobre la raíz del problema: el exceso de tejido adiposo en zonas donde no debería haber, como vísceras, músculo e hígado. Esta situación puede ocurrir si el bebé nace con escaso tejido adiposo subcutáneo, porque tiene un bajo peso, y recupera rápidamente el peso; el exceso de calorías en forma de grasas no se puede almacenar saludablemente, al haber poco tejido adiposo subcutáneo, y el exceso va al hígado y vísceras. Lo mismo sucede si el bebé nace con un peso adecuado, pero luego tiene una ingesta excesiva y desarrolla obesidad. Esta situación provoca una inflamación crónica, que a su vez aumenta la resistencia a la insulina.





¿Cómo hace la resistencia a la insulina que se adelante el comienzo de la pubertad en la niña?

El aumento de la resistencia a la insulina contribuye al incremento de las concentraciones en sangre de la hormona IGF 1 (Insulin-Like Growth Factor 1), que estimula la síntesis de las hormonas del ovario y de la glándula suprarrenal. El aumento de estas hormonas madura el cartílago de crecimiento, y puede adelantar el inicio de la pubertad, y de la menarquia o primera regla.

Y todos estos problemas, porque el tejido adiposo del bebé ha aumentado mucho en muy poco tiempo. Es decir, que el niño con bajo peso al nacer ha ganado demasiado peso en muy poco tiempo.

Esa es la clave. Hay que evitar que los lactantes de bajo peso al nacer para la edad gestacional, ganen peso de forma rápida. Por eso es preferible que el bebé se alimente con leche materna. Las leches de fórmula, sobre todo las llamadas enriquecidas para recién nacidos de bajo peso, pueden favorecer la ganancia de peso excesiva y rápida. Igualmente, el desarrollo de obesidad en un niño con peso normal al nacimiento, tendría efectos similares. Lo que importa es el cambio de percentil entre peso al nacimiento y peso al inicio de la pubertad o en la adolescencia.

¿Podríamos solucionar el síndrome del ovario poliquístico con una recuperación de peso más gradual de la niña que nace con peso por debajo de la media?

Podríamos evitar el uso de fármacos si, desde bien pequeña, la niña con bajo peso al nacer recupera peso de forma más progresiva. También los podemos evitar si, ya en la edad adulta, la mujer tiene una significativa pérdida de kilos. La obesidad en la infancia contribuye al desarrollo del SOP.

La obesidad es precisamente un problema que cada vez se manifiesta antes.

Las adolescentes con SOP de hace 18 años, según consta en nuestros estudios, tenían un Índice de Masa Corporal (IMC) de 22. En 2016-2018, cuando hicimos la última investigación, el IMC había subido a 24,5. Recordemos que, por encima de 25, consideramos que hay sobrepeso.

¿Qué conseguiríamos con el nuevo comprimido?

El comprimido disminuiría la grasa en el hígado y, como consecuencia, mejoraría el perfil lipídico, normalizaría la ovulación (y por tanto, revertiría la infertilidad), y contribuiría a prevenir la diabetes tipo 2. Asimismo, prevendría los embarazos de riesgo en mujeres con SOP, que no infrecuentemente desarrollan diabetes gestacional y pueden tener bebés prematuros.

Como siempre ocurre al abordar problemas metabólicos, el mejor tratamiento combinaría el nuevo fármaco y un estilo de vida saludable, con actividad física y una dieta equilibrada. Es posible que, tras un tiempo de administración, la paciente pudiese dejar de tomar el fármaco.

¿Cuántas niñas y mujeres están siguiendo en este estudio de ámbito europeo?

El objetivo es seguir a 364 participantes de entre 12 y 24 años, que tengan reglas irregulares y un aumento progresivo del vello corporal o acné. De hecho, aprovechamos para decir que el proceso de reclutamiento de participantes sigue abierto, y que las personas interesadas pueden contactarnos a través de la web del estudio: <https://spiomet4health.eu>

¿Qué otras líneas de investigación impulsan?

En la actualidad, estamos interesados en estudiar los exosomas en niños con peso adecuado y con bajo peso al nacimiento para la edad gestacional. Los exosomas son un tipo de vesículas que transfieren información (en forma de proteínas) entre los tejidos del cuerpo. Esta información puede modificar el metabolismo de los órganos y pueden darnos información de qué pacientes pueden tener más riesgo metabólico. ●

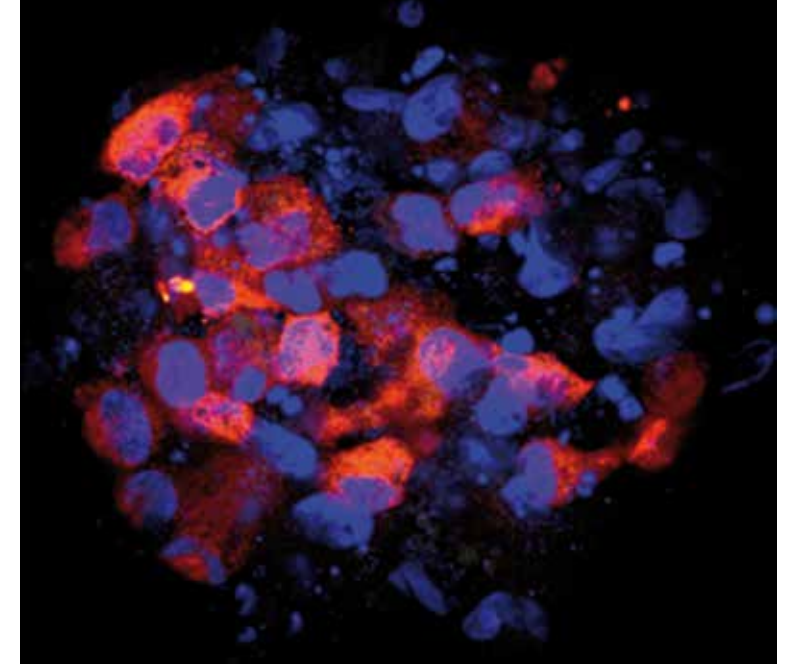
Obtienen células productoras de insulina a partir de fibroblastos humanos

Un equipo del IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer) en el que han participado varios grupos del CIBERDEM, ha desarrollado un método que permite transformar de forma directa los fibroblastos de la piel en células productoras de insulina con capacidad para responder a la glucosa. Todo ello, introduciendo solo cinco factores de transcripción. Los resultados del estudio, liderado por Rosa Gasa y con Marta Fontcuberta-Pi-Sunyer como primera autora, se han publicado en *Communications Biology*. En el trabajo colaboró también Núria Montserrat, investigadora del IBEC y el CIBER-BBN.

La reprogramación directa permite la transformación de un tipo celular especializado en otro, sin necesidad de pasar por un estado intermedio de células madre pluripotentes. En enfermedades como la diabetes de tipo 1, esta técnica se postula como estrategia para reemplazar a las células beta pancreáticas perdidas, que son las encargadas de secretar la hormona insulina. "Actualmente, se implantan islotes pancreáticos de donantes", explica Rosa Gasa, investigadora del grupo IDIBAPS Investigación traslacional en diabetes, lípidos y obesidad, liderado por Josep Vidal. "Sin embargo, el proceso de aislamiento, que se realiza post-mortem, es muy poco eficiente y, para cada paciente, se necesitan entre dos y tres donantes. Por esta razón, la intervención solo se lleva a cabo en aquellos casos en los que el nivel de glucosa en sangre no puede controlarse utilizando otros métodos. Hay que desarrollar alternativas".

Protocolo más corto que el usado con células madre

El estudio describe cómo transformar fibroblastos de la piel en células beta productoras

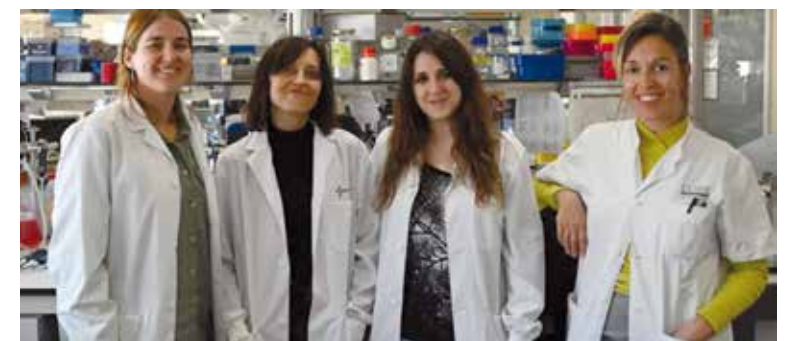


de insulina, tan solo introduciendo cinco factores de transcripción, unas proteínas que se unen al ADN y regulan la expresión de los genes. Los fibroblastos cutáneos son fáciles de obtener, manipular y cultivar en el laboratorio. Además, se han descrito varios protocolos para convertirlos en células hepáticas, cardíacas, endoteliales o neuronas, pero hasta ahora no se ha logrado reprogramarlos directamente en células beta con éxito.

"Nuestro protocolo es más corto y sencillo que el usado para generar células productoras de insulina a partir de células madre. Asimismo, reduce el riesgo de formación de tumores asociado al estado de pluripotencia", declara la investigadora. Una vez aislados, los fibroblastos procedentes de muestras de piel humanas se mantienen en cultivo. Los factores de transcripción se introducen en las células mediante adenovirus modificados genéticamente.

En total, el proceso dura 10 días y las células resultantes producen y secretan insulina en respuesta a la concentración de glucosa presente en el medio de cultivo y trasplantadas en un modelo animal. El reto es optimizar el proceso para obtener células lo más parecidas posible a las células beta primarias.

El objetivo es conseguir aplicaciones clínicas, como los autotrasplantes. La extracción, modificación e implantación de fibroblastos propios transformados reduce el riesgo de rechazo y, por tanto, la necesidad de tratamientos inmunosupresores. Todo ello contribuiría a mejorar el tratamiento y manejo de la diabetes tipo 1. ●



De izquierda a derecha, Marta Fontcuberta-PiSunyer, Rosa Gasa, Ainhoa García y Rebeca Fernández.